

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **60197686 A**(43) Date of publication of application: **07.10.85**

(51) Int. Cl.

C07D471/04
// A61K 31/435(21) Application number: **59053159**(22) Date of filing: **19.03.84**(71) Applicant: **DAI ICHI SEIYAKU CO LTD**(72) Inventor: **HAYAKAWA ISAO**
IMAMURA MASAZUMI
KANETANI NAOAKI(54) **1,8-NAPHTHYRIDINE DERIVATIVE**

(57) Abstract:

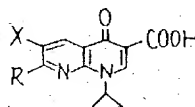
NEW MATERIAL: The compound of formula I [R is (substituted) cyclic amino except for 3-substituted-1-piperazinyl; X is halogen].

EXAMPLE: 1-Cyclopropyl-6-fluoro-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid.

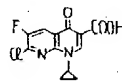
USE: An antibacterial agent having high fat-solubility and exhibiting excellent peroral absorbability.

PREPARATION: The 7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid of formula II is made to react with the cyclic amine of formula RH (e.g. piperazine) in a solvent such as pyridine at 60°C for 30min.

COPYRIGHT: (C)1985,JPO&Japio



I



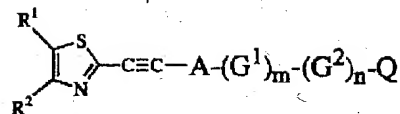
II

etc.; A is a (substituted)phenyl, etc.; G¹ is O, carbonyl, etc.; G² is a (substituted)phenyl, etc.; (m) and (n) are each 0 or 1; Q is carboxyl, etc.; excluding the case that both (m) and (n) are 0 and Q is carboxyl or an alkoxy carbonyl], e.g.

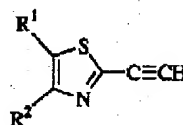
5-(3-(2-(4-cyclobutyl-2-thiazolyl)ethyl)

phenyl)-1H-tetrazole. The compound of the formula I can be produced by the coupling reaction of an ethynylthiazole compound of the formula II with a compound of the formula III (L is a polyfluorosulfonylalkoxy, etc.) in an inert solvent in the presence of triphenyl phosphine, etc., at a temperature between 0°C and the boiling point of the solvent.

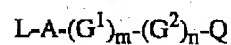
COPYRIGHT: (C)1998,JPO



I



II



III

⑩ 日本国特許庁 (J P)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭60-197686

⑬ Int. Cl. 4

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和60年(1985)10月7日

C 07 D 471/04
// A 61 K 31/435

1 1 4
A D Z

6664-4C
6664-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全 6 頁)

⑮ 発明の名称 1, 8-ナフチリジン誘導体

⑯ 特 願 昭59-53159

⑰ 出 願 昭59(1984)3月19日

⑱ 発 明 者 早 川 勇 夫 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究
所内

⑲ 発 明 者 今 村 正 純 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究
所内

⑳ 発 明 者 金 谷 直 明 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究
所内

㉑ 出 願 人 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号

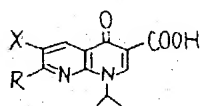
明 細 書

1. 発明の名称

1, 8-ナフチリジン誘導体

2. 特許請求の範囲

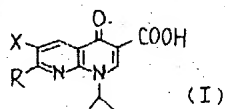
一般式



(式中 R は置換基を有することもある環状アミノ基を意味する。但し、8-置換-1-ピペラジニル基を除く。X はハロゲン原子を意味する。) で表わされる化合物

3. 発明の詳細な説明

本発明は、新規かつ極めて優れた抗菌活性を有する一般式(I)



(式中 R は置換基を有することもある環状アミノ基を意味する。但し、8-置換-1-ピペラジニル基を除く。X はハロゲン原子を意味する。)

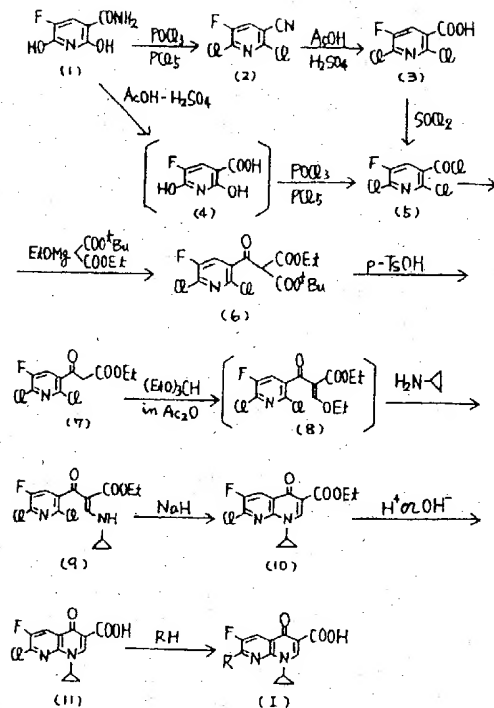
で表わされる 1, 8-ナフチリジン誘導体及びその薬理学的に許容される塩に関する。

ここで環状アミノ基の具体例としては、1-ピペラジニル、4-アルキル-1-ピペラジニル、8-ヒドロキシ-1-ピロリジニル、3-アミノ-1-ピロリジニル、1-ホモピペラジニル等を挙げることができる。

薬理学的に許容される塩の例としては、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸の如き無機酸、もしくは有機酸との塩又はカルボン酸のナトリウム塩やカリウム塩、カルシウム塩の如きアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の塩が挙げられる。

本発明の 1, 8-ナフチリジン誘導体は対応するキノリン誘導体と比較し有意に高い脂溶性を示し、良好な経口吸収が期待できる。

本発明化合物の合成法の例を反応式で示す。



公知化合物である 2,6-ジヒドロキシ-3-フルオロピリジン-5-カルボン酸アミド(1)を

コチニル)アクリル酸エチルエステル(8)とした後単離、精製することなく、ジクロルメタンに転溶し、室温下シクロプロピルアミンを加えるに対応する 3-シクロプロピルアミノ体(9)となる。これを無水ジオキサに溶解し、水酸化ナトリウムを加え 5~30 分還流し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、原料化合物の 7-クロル-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-8-カルボン酸エチルエステル(10)を得る。この化合物(10)を酸又はアルカリ性の条件で加水分解して対応するカルボン酸(11)とした後環状アミンと反応させ、目的化合物(1)に誘導することができる。

次に本発明化合物の抗腫活性を示す。なお、試験方法は日本化学療法学会指定の方法に準じた。

硫酸-酢酸で加水分解して得られるカルボン酸(4)を単離、精製することなく、オキシ塩化リン-五塩リンで処理すると、2,6-ジクロル-3-フルオロピリジン-5-カルボン酸クロリド(5)を得る。又、酸クロリド(5)は、公知の 2,6-ジクロル-3-フルオロピリジン-5-カルボニトリル(2)を加水分解して対応するカルボン酸(3)とし、次いでチオニクロライドとベンゼン中還流することによっても得ることができる。酸クロリド(5)をマグネシウムエトキシドとマロン酸エチル第三級ブチルから合成したエトキシマグネシウムマロン酸エチル第三級ブチルに加え、2,6-ジクロル-5-フルオロニコチン酸エチル第三級ブチル(6)を得、これを触媒量の p-トルエンスルホン酸と 8~5 時間ベンゼン中で還流すると 2,6-ジクロル-5-フルオロニコチン酸エチル第三級ブチル(7) (ケト、エノールの混合物)を与える。これをオルトギ酸エチルと無水酢酸中で反応させて、3-エトキシ-2-(2,6-ジクロル-5-フルオロニコ

表：最小発育阻止濃度 (MIC) ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

	株 1	株 2	株 3	株 4	株 5	株 6
K. コリ, NIHJ	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
Sh. フルキシネリ, 2a5508	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10
Pr. ブルガリス, 3167	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10
Pr. ミラビリス, 1287	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10	0.20
Ser. マルセセンズ, 13001	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05	0.10	0.20
Pa. エルギノーザ, 2068	0.10	≤ 0.05	0.39	0.39	0.20	0.78
Pa. エルギノーザ, 2128	0.10	≤ 0.05	0.39	0.20	0.10	0.39
Pa. エルギノーザ, 2131	0.10	0.10	0.78	0.39	0.20	0.78
Pa. セパンア, ID1340	0.13	0.39	0.39	1.56	0.78	0.78
Pa. マルトフィア, ID1275	0.78	0.39	0.39	0.39	1.56	0.39
S. アウレウス, Smith	0.39	0.10	≤ 0.05	0.20	0.39	0.39
S. エピデルミディス, 56556	0.39	0.10	0.10	0.39	0.39	0.39
Str. ビオゲネス, Q-86	6.25	0.78	1.56	6.25	12.5	6.25
Str. フェカリス, ATCC19433	1.56	0.39	0.39	3.13	6.25	6.25

- 株 1 実施例(1)の化合物
 株 2 実施例(2)の化合物
 株 3 実施例(3)の化合物
 株 4 実施例(4)の化合物
 株 5 実施例(5)の化合物
 株 6 実施例(6)の化合物

次に参考例および実施例により本発明化合物を説明する。

参考例

- (1) 2,6-ジクロロ-3-フルオロピリジン-5-カルボニトリル(2) 1.2 g を酢酸 6.0 ml, 水 5.8 ml, 濃硫酸 5.8 ml の混液に加え, 16 時間還流する。反応後, 水 200 ml を加え, 酢酸エチル 150 ml で 3 回抽出し, 抽出液を飽和食塩水 100 ml で洗浄後, 芒硝乾燥し, 溶媒を留去し, 2,6-ジクロロ-3-フルオロピリジン-5-カルボン酸(3) 0.8 g を結晶性粉末として得る。

NMR: δ CDCl₃
ppm

8.10 (1H, d, J=8.0 Hz, aromatic H)

9.92 (1H, b.s., -COOH)

- (2) このカルボン酸(3) 0.9 g に塩化チオニル 5 ml, ベンゼン 60 ml を加え, 1 時間還流する。冷後, 溶媒を留去して得られた残渣にベンゼンを加え攪拌した後, 上澄のベンゼンを除く操作を 2 回繰返し, 酸クロライド(5) を油状物として

留去し, 残渣に氷水 10 ml を加え, 炭酸水素ナトリウムを加えて中和し, 大量のクロロホルムで抽出する。芒硝乾燥後, 溶媒を留去して得られる残渣を単離精製することなく, オキシ塩化リン 5 ml-五塩化リン 1 g の混合物に加え, 3 時間還流し, 冷後, 溶媒を減圧留去する。得られた残渣にベンゼン 20 ml を加えて攪拌し, 上澄のベンゼンを除く操作を 3 回繰返し, 2,6-ジクロロ-3-フルオロピリジン-5-カルボン酸クロライド(5) 2.2 g を得る。

- (4) 2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチン酸エチル第三級ブチル(6) 3.4 g に p-トルエンスルホン酸 150 mg, 脱水ベンゼン 100 ml を加えて 8 時間還流後, 溶媒を減圧留去し, 残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(50 g)を用いて精製し, ベンゼン溶出物として 2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチン酸エチルエステル(7) 2.3 g を得る。

NMR: δ CDCl₃
ppm

1.85 (3H, t, J=7 Hz, -CH₂CH₃)

得る。これをエーテル 20 ml に溶解し, マロン酸エチル第三級ブチル 3.67 g, マグネシウムエトキシド 2.2 g をエーテル 40 ml 中で 1 時間還流した後, 室温に戻して得られる溶液中に徐々に滴下する。滴下後 15 分間還流し, 再び室温に戻し, 水を加え, 硫酸で pH < 4 とした後エーテルと分配, さらに水層をエーテル 100 ml で 8 回抽出する。エーテル抽出液を合わせ, 飽和食塩水で洗った後芒硝で脱水し, エーテルを留去すると 2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチン酸エチル第三級ブチル(6) 3.4 g を油状物として得る。

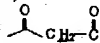
NMR: δ CDCl₃
ppm

1.48, 1.58 (第三級ブチルが 2 種類)

7.49 (1H, d, ピリジン核 H)

- (3) 2,6-ジヒドロキシ-3-フルオロピリジン-5-カルボン酸アミド(1) 3.1 g (又は, 2,6-ジヒドロキシ-5-フルオロニコチン酸アミド) を酢酸 10 ml, 水 1 ml, 硫酸 4 ml の混液に加え, 一昼夜還流する。冷後, 溶媒を減圧


4.28 (2H, q, J=7 Hz, -CH₂CH₃)

4.08 & 5.80 (エノール体) 2H ()


7.78 (1H, d, J=8 Hz, ピリジン H)

- (5) この β -ケトエステル体(7) 2.2 g にオルトギ酸エチル 1.8 g, 無水酢酸 40 ml を加え 15 分加熱還流した後, 溶媒を減圧留去し, 得られた粗製のエトキシメチレン(8) を単離精製することなく, ジクロロメタン 80 ml を加え, 氷冷下攪拌しつつシクロプロピルアミン 500 mg のジクロロメタン溶液 5 ml を滴下する。室温に戻し 20 分攪拌し, 溶媒を留去し, 得られた残渣をシリカゲル 20 のクロマトを用いて精製し, 3%-酢酸エチル/ベンゼン溶出物として 3-シクロプロピルアミノ-2-(2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチン酸エチル)アクリル酸エチル(9) 1.3 g を得る。

NMR: δ CDCl₃
ppm

0.8~1.0 (4H, m, N- )



1.06 (3H, t, J=7 Hz, -CH₂CH₃)

8.00 (1H, m, N- )

4.02 (2H, q, J=7Hz, -CH₂CH₃)

8.21 (1H, d, J=18Hz, ビリジンH)

(6) この化合物(6) 6.90 gを水素化ナトリウム 1.05 g (50% oil dispersion) のジオキサン懸濁液 20 ml に加え、10 分間還流すると、反応液は赤色に着色する。室温に戻し、氷水 50 ml 中に注ぎ、希塩酸酸性 (pH < 3) としクロロホルム 50 × 3 ml で抽出、芒硝乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲル 10 g のカラムで精製し、クロロホルム溶出物として 7-クロル-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル (II) を得、エタノールから再結晶すると無色針状晶 (融点 175 ~ 176.5 °C) の (II) 2.70 g を得ることができる。


NMR δ CDCl₃
ppm
0.9 ~ 1.4 (4H, m, )
1.40 (3H, t, J=7Hz, -CH₂CH₃)
3.64 (1H, m, )
4.40 (2H, q, J=7Hz, -CH₂CH₃)

計算値 C 50.19, H 2.98, N 9.75

分析値 C 50.13, H 3.18, N 9.50

実施例 1

7-クロル-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 (II) 1.00 g に無水ピペラジン 1.50 g, ビリジン 8 ml を加えて 60 °C で 30 分、加熱攪拌する。反応後溶媒を減圧留去し、残渣にエタノールを加えて結晶化し、結晶を濾取、エタノールで洗浄する。結晶を乾燥後、エタノール-アンモニア水混液に溶解し、活性炭 1.00 g を加えて濾過し、濾液を濃縮し、析出物を濾取、乾燥し、1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 9.5 g (融点 255 ~ 256 °C (分解)) を得る。



NMR δ DMSO-d₆
ppm
1.0 ~ 1.8 (4H, m, )

8.42 (1H, d, J=8Hz, Aromatic C₈-H)8.64 (1H, s, C₂-H)元素分析値 C₁₄H₁₂ClF₂N₂O₃ として




計算値 C 54.12, H 3.89, N 9.01

分析値 C 54.31, H 3.87, N 9.00

(7) このエステル (8) 3.50 g を酢酸-塩酸 (1:1) 20 ml の混液に加え 1.5 時間還流する。反応後溶媒を減圧濃縮 (5 ~ 10 ml) し、水 20 ml を加え析出物を濾取し、水、エタノール、エーテルで順次洗浄し、エタノールから再結晶し、融点 223 ~ 224 °C を示す 7-クロル-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 (II) 2.40 g を得る。

NMR δ CDCl₃
ppm
1.0 ~ 1.4 (4H, m, )
3.8 ~ 3.95 (1H, m, )
8.48 (1H, d, J=8Hz, C₈-H)
8.96 (1H, s, C₂-H)

元素分析値 C₁₂H₈FClN₂O₃ · 1/2 H₂O として

2.8 ~ 3.0 (4H, m, )
3.6 ~ 3.8 (1H, m, )
3.7 ~ 3.9 (4H, m, )
8.06 (1H, d, J=14Hz, Ar. C₈-H)
8.62 (1H, s, C₂-H)

元素分析値 C₁₂H₇F₂N₂O₃ として

計算値 C 57.82, H 5.15, N 16.86

分析値 C 57.68, H 5.22, N 16.52

実施例 2

7-クロル-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 (II) 1.50 g に 3-第三級ブトキシカルボニルアミノピロリジン 2.00 g およびビリジン 8 ml を加えて 60 °C で 30 分加熱攪拌した後、溶媒を留去し、残渣にアルコールを加えて結晶化して濾取し、エタノール次いでエーテルで充分洗浄し、7-(3-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-ピロリジニル) 体を得る。このものを精製することな

く、トリフルオロ酢酸 1.0 ml およびアニソール 2.00 mg の混液に加えて室温下 1 時間攪拌した後溶媒を減圧留去し、残留物にメタノール-炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、析出している結晶を濾取し、エタノールで充分洗った後次いでエーテルで洗い乾燥する。得られた結晶を濃アンモニア水 1.0 ml に溶解し、活性炭 1.00 mg を加えて濾過し、濾液を加熱濃縮し、無色針状晶の 7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 9.0 mg (融点 243 ~ 248 °C (分解)) を得る。

NMR δ DMSO- d_6
ppm
1.0 ~ 1.8 (4H, m, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$)
7.9 6 (1H, d, J=14 Hz, C₅-H)
8.5 8 (1H, s, C₂-H)

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}_4$ として

計算値 C 57.82, H 5.15, N 16.86

分析値 C 57.53, H 5.26, N 16.76

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 C 56.89, H 4.92, N 12.43

分析値 C 57.06, H 4.78, N 12.46

実施例 4

7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(II) 1.00 mg に N-メチルピペラジン 1.50 mg, ピリジン 1.0 ml を加え、60 °C で 1 時間加熱攪拌する。反応後溶媒を減圧留去し、残渣をエタノール、次いでエーテルで充分洗浄し乾燥、得られた結晶をエタノール-アンモニア水の混液に溶解し、活性炭を加え濾過し、濾液を加熱濃縮して析出する結晶を濾取すると、1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 1.00 mg の淡黄色結晶を得る (融点 244 ~ 245 °C)。

NMR δ DMSO- d_6
ppm
1.0 ~ 1.8 (4H, m, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$)

実施例 5

7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(II) 1.00 mg に 3-ヒドロキシピロリジン 1.50 mg, ピリジン 1.0 ml を加え、60 °C, 30 分反応させた後、減圧にて溶媒を留去する。得られた残渣にエタノールを加えて結晶化させ、結晶を濾取、アルコール、次いでエーテルで充分洗い乾燥する。この結晶をエタノール-アンモニア水の混液に溶解し、活性炭処理し、濾過した母液を加熱濃縮し、析出物を濾取、乾燥し、9.5 mg の 1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 (融点 > 300 °C) を得る。

NMR δ DMSO- d_6
ppm
1.0 ~ 1.4 (4H, m, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$)
7.9 5 (1H, d, J=14 Hz, C₅-H)
8.5 6 (1H, s, C₂-H)

8.0 6 (1H, d, J=14 Hz, C₅-H)

2.2 4 (8H, s, $\text{CH}_3-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$)

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_4$ として

計算値 C 58.95, H 5.52, N 16.18

分析値 C 59.08, H 5.58, N 16.18

実施例 5

7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(II) 7.0 mg にホモピペラジン 1.50 mg, ピリジン 5 ml を加え 80 °C 1 時間攪拌する。反応後溶媒を減圧留去し、残渣を少量の水、エタノール、エーテルで 2 回ずつ順次洗浄し乾燥する。得られた結晶をエタノール 1.0 ml に溶解し、濃アンモニアを過剰加えて溶解し、活性炭処理した後濾過し、得られた濾液を加熱濃縮し、析出物を濾取乾燥すると、1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(1-ホモピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 7.0 mg (融点 246 ~ 247 °C (分解)) を得る。

る。

元素分析値 $C_{17}H_{19}FN_3O_3$ として

計算値 C 58.05, H 5.53, N 16.18

分析値 C 58.85, H 5.57, N 16.10

元素分析値 $C_{18}H_{21}FN_3O_3$ として

計算値 C 59.99, H 5.87, N 15.55

分析値 C 59.67, H 5.78, N 15.55

実施例 6

7-クロル-1-シクロプロピル-6-フル
 オロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナ
 フチリジン-3-カルボン酸(II) 100 mgにN-
 メチルホモピペラジン 150 mg, ピリジン 10
 mlを加え, 60℃, 1時間攪拌する。冷後溶媒
 を減圧留去し, 少量の水, エタノール-エーテ
 ル(1:4), エーテルで2回ずつ順次洗浄し,
 得られた淡黄色粉末を乾燥後, エタノール-ア
 モニア水に溶解し, 活性炭処理した後濾過し,
 濾液を加熱濃縮して得られる結晶を濾取, 乾燥。
 1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(N-
 メチル-1-ホモピペラジニル)-1,4-ジ
 ヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3
 -カルボン酸 90 mg (融点 247~257℃
 (分解, 不鮮明))を得る。